

(19) Japanese Patent Office (JP)

(11) Japanese Unexamined
Patent Publication

**(12) Unexamined Patent
Publication Gazette (A)**

S62 (1987)-265226

(51) Int. Cl.4	Identification Symbols	Internal Docket Number	(43) Date of Publication:
		7252-4C	November 18, 1987
	312	E-6742-4C	
A 61 K	31/545	316	E-6742-4C
	47/00	326	E-6742-4C
			Request for Examination: not yet requested
			Number of Inventions: one (four pages in total)

(54) Title of the Invention: Preparation for Oral Administration

(21) Japanese Patent Application S61 (1986)-108283

(22) Filing Date: May 12 (1986)

(72) Inventor: Yoshio Ueda, 1-3-5-204, Mikagenakamachi, Higashinada-ku, Kobe-shi

(72) Inventor: Fumio Shimojo, 2-2-13, Yamatohigashi, Kawanishi-shi

(72) Inventor: Toshiko Miyatake, 3-7-21-210, Hanmachi, Minoo-shi

(72) Inventor: Midori Ozaki, 2-3-40, Motomachi, Higashiosaka-shi

(71) Applicant: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 4-3 Doshu-machi, Higashi-ku, Osaka-shi

(74) Attorney: Takashi Aoki, Patent Attorney

Specification

1. Title of the Invention

Preparation for Oral Administration

2. Claims

- (1) A preparation for oral administration, characterized by containing one or more types of sorbafacients selected from FR80482 substance and salts thereof, free amino acids and salts thereof, bile acid and salts thereof, and sucrose fatty acid esters.
- (2) The preparation for oral administration according to Claim 1, characterized in that the sorbafacient is a free amino acid or a salt thereof.
- (3) The preparation for oral administration according to Claim 2, characterized in that the free amino acid or salt thereof is glycine, 7-aminobutyric acid, L-lysine or L-histidine hydrochloride.
- (4) The preparation for oral administration according to Claim 1, characterized in that the sorbafacient is a bile acid or a salt thereof.
- (5) The preparation for oral administration according to Claim 4, characterized in that the bile acid or salt thereof is sodium glycocholate, deoxycholic acid or dehydrocholic acid.

- (6) The preparation for oral administration according to Claim 1, wherein the sorbefacient is a sucrose fatty acid ester.
- (7) The preparation for oral administration according to Claim 6, wherein the sucrose fatty acid ester is a sucrose fatty acid monoester.

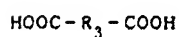
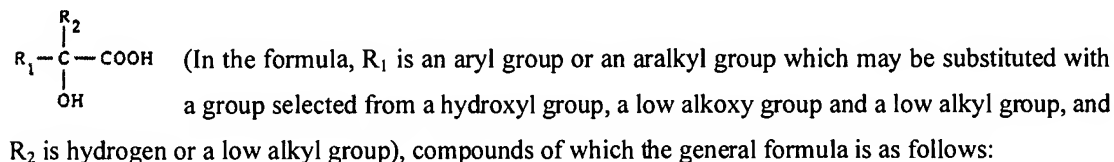
3. Detailed Description of the Invention

[Field of Industrial Application]

This invention relates to a preparation for oral administration, and in particular, to a preparation for oral administration containing one or more types of sorbefacients selected from FR80482 substance and salts thereof, free amino acids and salts thereof, bile acid and salts thereof, and sucrose fatty acid esters, which is used in the field of medicine.

[Prior Art]

There are many medicines which are poorly absorbed in the case when they are orally administered, that is to say, so-called medicines having poor absorbable properties. To improve absorbability of these medicines, fatty acids of which the carbon number is 8 to 14 (for example, sodium caprate), leucine acid, N-acyl amino acids of which the total carbon number is 9 and more, compounds of which the general formula is as follows:



(In the formula, R_3 is a residue of a hydrocarbon chain of which the carbon number is 8 to 14) (Japanese Unexamined Patent Publication S57 (1982)-88126), and extracted natural drugs containing a saponin component (Japanese Unexamined Patent Publication S57 (1982)-145816, Japanese Unexamined Patent Publication S58 (1983)-57400) and the like have been reported.

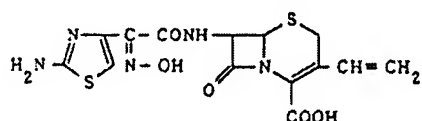
[Problem to Be Solved by the Invention]

Medicines having poor absorbable properties are usually administered in the form of an injection, and the administration through injection forces a patient to feel pain, and in addition, there is a problem of damage being caused in the injected area. Furthermore, in order to solve such a problem, products for the administration through the rectum to which a sorbefacient is added have been diligently researched in recent years, but the administration through the rectum is inconvenient and there is a problem of damage being caused to the rectum's mucous membrane by the added sorbefacient.

Accordingly, a method for increasing the absorbable properties when orally administered by carrying out an appropriate process for preparation on the medicines having poor absorbable properties is desired, and there is a problem with the conventional process for preparations (for example, addition of oral sorbefacient) in that sufficient absorbable effects cannot be attained when orally administered.

[Means for Solving Problem]

The inventors of this invention diligently researched for the purpose of increasing the absorbable properties of a certain type of antibiotic having poor absorbable properties when orally administered, and as a result, found that free amino acids or salts thereof, bile acid and salts thereof, and sucrose fatty acid esters have excellent effects of significantly improving the absorbable properties of FR80482 substance, which is one of the antibiotics having poor absorbable properties, and salts thereof, and thus, completed this invention. The FR80482 substance, which is an active ingredient in this invention, is one of cephalosporin antibiotics having excellent antibacterial activity and is represented by the following chemical structure:



The salt of FR80482 substance used in this invention is selected from an inorganic base, such as an alkaline metal salts including sodium salt and potassium salt, alkaline earth metal salts including calcium salt and magnesium salt or organic bases including triethylamine salt, dicyclohexylamine salt and arginine salt.

As the free amino acid, which is the sorbefacient of this invention, and salts thereof, monoamino monocarboxylic acids (for example, glycine, L-alanine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine, 7-aminobutylic acid, ϵ -aminocaproic acid and L-phenylalanine), oxy-monoamino carboxylic acids (for example, L-homoserine, L-tyrosine and L-threonine), monoamino dicarboxylic acids (for example, L-aspartic acid and L-glutamic acid), diamino monocarboxylic acids (for example, L-citrulline, L-ornithin, L-arginine, L-lysine and L-glutamine), sulfur containing amino acids (for example, L-cysteine, L-methionine and L-cystine), cyclic imino acids (for example, L-histidine, L-proline and L-tryptophan) and salts thereof (for example, hydrochloride) can be cited, and from among these, free amino acids of which the carbon number is 6 and under and salts thereof are preferable, and glycine, 7-aminobutyric acid, L-lysine or L-histidine hydrochloride are more preferable.

As the bile acid and salts thereof, cholic acid, glycocholic acid, taurocholic acid, deoxycholic acid, ursocholic acid, dihydrocholic acid, glycodeoxycholic acid, taurodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid, glycochenodeoxycholic acid, glycolithocholic acid, taurodehydrocholic acid and salts thereof (for example, alkaline metal salts, such as sodium) can be cited, and sodium glycocholate, deoxycholate and dehydrocholate are particularly preferable.

As the sucrose fatty acid ester, monoesters and diesters of sucrose fatty acids, such as sucrose lauric acid, sucrose myristic acid, sucrose palmitic acid, sucrose stearic acid and sucrose oleic acid, as well as a mixture of two or more types of these [for example, DK Ester F-160 (trade name, made by Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.)] can be cited, and sucrose fatty acid monoesters having a high hydrophilicity are particularly preferable.

The preparation for the oral administration of this invention is manufactured by mixing a disintegrator [for example, ECG 505 (trade name, made by Nichirin Chemical Industries, Ltd.)], which is usually used in this field, a lubricant (for example, magnesium stearate) and an organic base (for example, sodium hydrogencarbonate), if necessary, a vehicle (for example, lactose) and a binding agent (for example, hydroxypropylcellulose) in the FR80482 substance, which is the active ingredient or a salt thereof, the above described free amino acid or a salt thereof, bile acid or a salt thereof, and one or more types of the sorbefacients selected from the sucrose fatty acid esters; and tableting the mixture in accordance with a conventional method; or converting the mixture into a slug which is then crushed and sieved, and after that, tableting the crushed slug in accordance with a conventional method; or filling in capsules with the mixture; or manufactured by adding the above described organic base or the like to the mixture so that a preparation in liquid form, such as a solution or a suspension liquid, can be gained in accordance with a conventional method. In addition to the preparation in the above described form, powder preparations, granulated preparation and the like can be manufactured in accordance with a conventional method.

The amount of the sorbefacients in the above described products is usually 0.01 times to 5 times that of the weight of the preparation, and preferably 0.25 times to 1 time that of the weight of the preparation, but is not limited to these, and an appropriate amount can be set.

[Effects of the Invention]

In the following, representative test results are shown in order to show the effects of this invention.

Absorption and excretion Test

A solution or a suspension liquid, which were gained in the below described Examples 1 to 8 and Reference Examples 1 to 3, was orally administered to Wister male rats (7 weeks old), weight: approximately 220 g) so that FR80482 substance was given at 20 mg/kg and the urine was collected for 24 hour after administration, and the concentration of FR80482 substance in the urine was measured

through high speed liquid chromatography. The excretion ratio of FR80482 substance in the urine was found through the following formula:

$$\text{Excretion ratio of FR80482 substance in urine (\%)} = \frac{\{\text{concentration of FR80482 substance in urine (mg/ml)} \times \text{amount of urine (ml)}\}}{\text{administered amount (mg)}} \times 100$$

Test Results

The test results are shown in the following table. The excretion ratio of FR80482 substance in the urine was shown as the average value of the respective test samples \pm standard error.

	Sorbefacient	Number of rats	Excretion ratio of FR80482 substance in urine during 0 to 24 hours (%)
Example 1	Glycine	4	52.8 \pm 6.9
Example 2	7-aminobutyric acid	3	49.6 \pm 6.0
Example 3	L-lysine	4	48.8 \pm 4.1
Example 4	L-histidine hydrochloride	4	55.9 \pm 5.5
Example 5	Sodium glycocholate	7	51.3 \pm 4.7
Example 6	Deoxycholic acid	3	47.4 \pm 4.5
Example 7	Dehydrocholic acid	7	49.3 \pm 4.6
Example 8	Sucrose fatty acid ester	4	59.9 \pm 5.0
Reference Example 1	-	5	25.6 \pm 4.2
Reference Example 2	Sodium caprate	3	39.9 \pm 2.9
Reference Example 3	Saponin	3	36.5 \pm 1.5

It can be seen from the above test results that when preparations to which a sorbafacient is added according to this invention is orally administered (Examples 1 to 8), the excretion ratio of FR80482 substance in the urine becomes approximately 2 times higher in comparison with the preparations to which no sorbafacient is added (Reference Example 1).

In addition, it can be seen that the excretion ratio of FR80482 substance in the urine is high in comparison with products to which a conventional sorbafacient is added (Reference Examples 2 and 3).

[Examples]

In the following, examples of this invention are described.

Example 1

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) and glycine (50 mg) so that a solution was obtained.

Example 2

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) and 7-aminobutyric acid (50 mg) so that a solution was obtained.

Example 3

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) and L-lysine (50 mg) so that a solution was obtained.

Example 4

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) and L-histidine hydrochloride (50 mg) so that a solution was obtained.

Example 5

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) and sodium glycocholate (50 mg) so that a solution was obtained.

Example 6

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) and deoxycholic acid (50 mg) so that a solution was obtained.

Example 7

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) and dehydrocholic acid (50 mg) so that a solution was obtained.

Example 8

5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (100 mg potency), and then DK Ester F-160 (25 mg) was uniformly dispersed so that a suspension liquid was obtained.

Example 9

Substance FR80482 (10.31 g), DK Ester F-160 (2.5 g), sodium hydrogencarbonate (2.5 g), ECG 505 (1 g) and magnesium stearate (0.1 g) were mixed and tableted in accordance with a conventional method, and after that, crushed and sieved. Granules (10 g) manufactured in this manner were collected and tableted again so that tablets having the following composition per tablet were obtained.

FR80482 substance	103.1 mg
(content: 97 %)	(100 mg potency)
DK Ester F-160	25 mg
sodium hydrogencarbonate	25 mg
ECG 505	10 mg
magnesium stearate	1 mg
	<hr/>
	164.1 mg

Reference Example 1

2.5 ml of 0.5 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (50 mg potency) so that a solution was obtained.

Reference Example 2

2.5 ml of 0.1 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (20 mg potency) and 20 mg of sodium caprate so that a solution was obtained.

Reference Example 3

2.5 ml of 0.1 % sodium hydrogencarbonate solution was added to and dissolved FR80482 substance (20 mg potency) and 20 mg of saponin so that a solution was gained.

Patent Applicant: Fujisawa Pharmaceutical Industry Co., Ltd.
Attorney: Takashi Aoki, Patent Attorney

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-265226

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)11月18日

A 61 K 31/545
47/00

3 1 2
3 1 6
3 2 6

7252-4C
E-6742-4C
E-6742-4C
E-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 経口投与用製剤

⑯ 特 願 昭61-108283

⑰ 出 願 昭61(1986)5月12日

⑱ 発 明 者 上 田 芳 雄 神戸市東灘区御影中町1-3-5-204
⑱ 発 明 者 下 条 文 男 川西市大和東2-2-13
⑱ 発 明 者 宮 武 利 子 箕面市半町3-7-21-210
⑱ 発 明 者 尾 崎 美 登 里 東大阪市元町2-3-40
⑰ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地
⑱ 代 理 人 弁理士 青 木 高

明 細 書

1. 発明の名称

経口投与用製剤

2. 特許請求の範囲

- (1) FR80482物質またはその塩と、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシヨ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤を1種または2種以上含有することを特徴とする経口投与用製剤。
- (2) 吸収促進剤が遊離アミノ酸またはその塩である特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。
- (3) 遊離アミノ酸またはその塩が、グリシン、 γ -アミノブチル酸、 β -リシンまたは β -ヒステジン塩酸塩である特許請求の範囲第2項に記載の経口投与用製剤。
- (4) 吸収促進剤が、胆汁酸またはその塩である特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。
- (5) 胆汁酸またはその塩がグリココール酸ナトリ

ウム、デオキシコール酸またはデヒドロコール酸である特許請求の範囲第4項に記載の経口投与用製剤。

- (6) 吸収促進剤が、シヨ糖脂肪酸エステルである特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。

- (7) シヨ糖脂肪酸エステルが、シヨ糖脂肪酸モノエステルである特許請求の範囲第6項に記載の経口投与用製剤。

3. 発明の詳細な説明

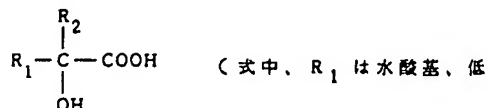
[産業上の利用分野]

この発明は経口投与用製剤に関するものであり、さらに詳しくはFR80482物質またはその塩と、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシヨ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤を1種または2種以上含有する経口投与用製剤に関するものであり医療の分野で利用される。

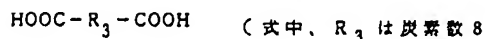
[従来の技術]

経口投与した場合に吸収性の劣る薬物、いわゆ

難吸収性薬物は数多く存在するが、これらの経口吸収性を改善するために用いられる吸収促進剤としては、炭素数8～14の脂肪酸（例えばカプリン酸ナトリウム等）、ロイシン酸、総炭素数が9以上のN-アシルアミノ酸、一般式

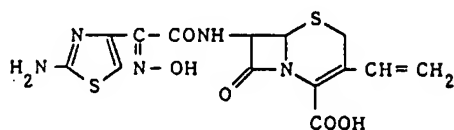


級アルコキシ基および低級アルキル基から選ばれた基で置換されていてもよいアリール基またはアルキル基を、R₂ は水素または低級アルキル基を示す)で示される化合物、一般式



～14の鎖式炭化水素残基を示す)で示される化合物（特開昭57-88126号公報）、およびサポニン成分含有生薬抽出物（特開昭57-145816号公報、特開昭58-57400号公報）などが報告されている。

塩の経口吸収性の改善に著しく優れた効果を発揮することを見出して、この発明を完成した。この発明の主薬であるFR80482物質は、優れた抗菌活性を有するセファロsporin系抗生物質の一つであり、次の化学構造式で表わされる。



この発明で使用されるFR80482物質の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩およびトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩等が挙げられる。

この発明の吸収促進剤である遊離アミノ酸およびその塩としては、モノアミノモノカルボン酸（例えば、グリシン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-アミ

[発明が解決しようとする問題点]

難吸収性の薬物は、経口投与した場合に吸収性が劣るため、通常注射剤の形態で投与されるが、注射による投与は患者に苦痛を強いるだけでなく、注射部位における局所障害の問題がある。またこのような問題を解決するために、吸収促進剤を添加した直腸投与用製剤の研究が近年盛んに進められているが、直腸投与には投与の不便だけでなく、添加された吸収促進剤に起因する直腸粘膜障害の問題がある。従って、難吸収性薬物に適切な製剤処理を施すことにより経口吸収性を向上させる方法が望まれるが、従来の製剤処理（例えば経口吸収性促進剤の添加）では十分な経口吸収促進効果が得られないという問題点がある。

[問題点を解決するための手段]

この発明の発明者らは、ある種の難吸収性抗生物質の経口吸収性を向上させる目的で鋭意研究した結果、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシロ糖脂肪酸エステルが、難吸収性抗生物質の一つであるFR80482物質およびその

ノブナル酸、L-アミノカプリン酸、L-フェニルアラニン等）、オキシモノアミノカルボン酸（例えばL-ホモセリン、L-チロシン、L-トレオニン等）、モノアミノジカルボン酸（例えばL-アスパラギン酸、L-グルタミン酸等）、ジアミノモノカルボン酸（例えばL-チトルリン、L-オルニチン、L-アルギニン、L-リシン、L-グルタミン等）、含硫アミノ酸（例えばL-システイン、L-メチオニン、L-システチン等）、環状イミノ酸（例えばL-ヒスチジン、L-プロリン、L-トリプトファン等）などおよびそれらの塩（例えば塩酸塩等）が挙げられるが、その中でも炭素数が6以下の遊離アミノ酸およびその塩が好ましく、グリシン、L-アミノブチル酸、L-リシンおよびL-ヒスチジン塩酸塩が特に好ましい。

胆汁酸およびその塩としては、コール酸、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、ウルソコール酸、デヒドロコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、ケ

ノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、グリコリトコール酸、タウロデヒドロコール酸等およびそれらの塩（例えばナトリウム塩等のアルカリ金属塩等）が挙げられるが、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸およびデヒドロコール酸が特に好ましい。

シヨ糖脂肪酸エステルとしてはシヨ糖ラウリン酸、シヨ糖ミリスチン酸、シヨ糖パルミチン酸、シヨ糖ステアリン酸、シヨ糖オレイン酸等のシヨ糖脂肪酸のモノエステルおよびジエステル、およびこれらの2種以上の混合物〔例えばDKエステルF-160（商標、第一工業製薬株式会社製）〕が挙げられるが、親水性の高いシヨ糖脂肪酸モノエステルが特に好ましい。

この発明の経口投与用製剤は、主要であるFR80482物質またはその塩と、上記遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシヨ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤の1種または2種以上に、この分野で通常用いられる崩壊剤〔例えばECG505（商標、ニチリン化学株式会社

注製）等〕、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）および必要に応じて有機塩基（例えば炭酸水素ナトリウム等）、賦形剤（例えば乳糖等）、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース等）等を混合し、常法に従って打錠するかまたは一旦スラッグとし、粉碎、篩過した後常法に従って打錠するか、またはカプセルに充填する等の方法により製造するか、あるいは上記有機塩基等を添加して常法により水溶液、懸濁液等の液状の製剤とすることにより製造される。またこれらの製剤以外にも常法により細粒剤、顆粒剤等も製造できる。

上記製剤中の、吸収促進剤の量は通常、薬物重量の0.01～5倍量、好ましくは0.25～1倍量であるが、これに限定されるものではなく、適宜定めることができる。

〔発明の効果〕

以下に、この発明の効果を示すために代表的な試験結果を挙げる。

吸収排泄試験

ウィスター系雄性ラット（7週齢、体重約220g）に、後記実施例1～8および参考例1～3で得られた水溶液または懸濁液をラット体重1kgあたりFR80482物質が20mgとなるように経口投与し、投与後24時間までの尿を採取して、尿中のFR80482物質濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。FR80482物質の尿中排泄率は次の式により求めた。

$$\text{尿中排泄率(\%)} = \frac{\text{尿中濃度(mg/ml)} \times \text{尿量(ml)}}{\text{投与量(mg)}} \times 100$$

試験結果

試験結果を次表に示す。尿中排泄率はそれぞれの試験例数の平均値±標準誤差で示す。

	吸収促進剤	試験例数	尿中排泄率 0-24時間(%)
実施例1	グリシン	4	52.8 ± 6.9
実施例2	ア-アミノ酪酸	3	49.6 ± 6.0
実施例3	L-リシン	4	48.8 ± 4.1
実施例4	L-ヒスチジン塩酸塩	4	55.9 ± 5.5
実施例5	グリココール酸ナトリウム	7	51.3 ± 4.7
実施例6	デオキシコール酸	3	47.4 ± 4.5
実施例7	デヒドロコール酸	7	49.3 ± 4.6
実施例8	シヨ糖脂肪酸エステル	4	59.9 ± 5.0
参考例1	——	5	25.6 ± 4.2
参考例2	カプリン酸ナトリウム	3	39.9 ± 2.9
参考例3	アミノ酸	3	36.5 ± 1.5

上記の試験結果から、この発明の吸収促進剤を添加した経口投与用製剤（実施例1～8）では、吸収促進剤を添加しない製剤（参考例1）と比較して、FR80482物質の尿中排泄率が約2倍高くな

ることがわかる。

また従来の吸収促進剤を添加した製剤(参考例2および3)と比較してもFR80482物質の尿中排泄率が高いことがわかる。

[実施例]

以下に、この発明を実施例により説明する。

実施例1

FR80482物質(50mg力価)およびグリシン(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例2

FR80482物質(50mg力価)およびア-アミノプロパル酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例3

FR80482物質(50mg力価)およびL-リシン(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例4

FR80482物質(50mg力価)およびL-ヒスチジ

ン塩酸塩(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例5

FR80482物質(50mg力価)およびグリココール酸ナトリウム(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例6

FR80482物質(50mg力価)およびデオキシコール酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例7

FR80482物質(50mg力価)およびデヒドロコール酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例8

FR80482物質(100mg力価)に0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加えて溶解し、次いでDKエステルF-160(25mg)を均一に分散させて懸濁液とする。

参考例2

FR80482物質(20mg力価)およびカプリン酸ナトリウム20mgに、0.1%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

参考例3

FR80482物質(20mg力価)およびサポニン20mgに、0.1%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例9

FR80482物質(10.31g)、DKエステルF-160(2.5g)、炭酸水素ナトリウム(2.5g)、ECG505(1g)およびステアリン酸マグネシウム(0.1g)を混合し、常法により打錠した後、粉砕し、篩過する。このようにして製した粒(10g)をとり、再度打錠して一錠あたり以下の組成を有する錠剤を得る。

FR80482物質 (含量97%)	103.1mg (100mg力価)
DKエステルF-160	25mg
炭酸水素ナトリウム	25mg
ECG505	10mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
	164.1mg

参考例1

FR80482物質(50mg力価)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高

特許
印
本
理
士